

胃癌干细胞研究的文献计量学和可视化分析

尹硕鑫¹, 张涛², 王舒萍¹, 卢鑫¹, 黄旭平², 尹梦影¹, 杨玉伟¹, 袁炳茂¹, 毛志华¹, 陈远能²<https://doi.org/10.12307/2023.229>

投稿日期: 2022-02-21

采用日期: 2022-03-17

修回日期: 2022-04-23

在线日期: 2022-05-14

中图分类号:

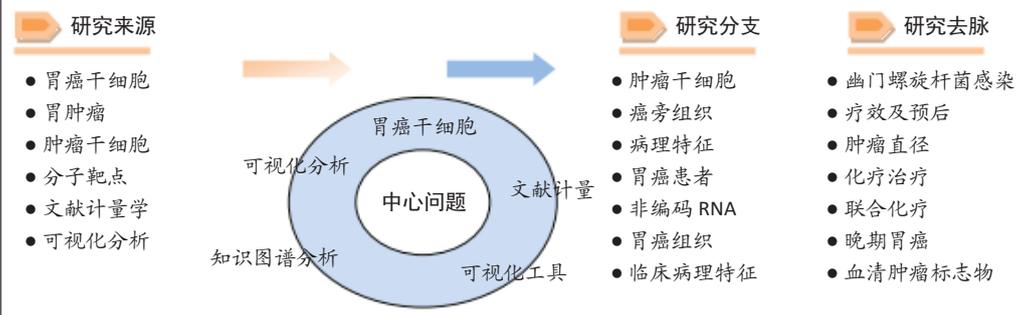
R459.9; R318; R363

文章编号:

2095-4344(2023)06-00941-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 胃癌干细胞的研究现状的可视化分析



文题释义:

胃癌干细胞: 是胃肠道内器官特异性的肿瘤起始细胞, 起源于胃腺正常干细胞的恶性转化或分化程度更高的祖细胞, 具有无限自我更新增殖和多向分化潜能、高致瘤性及较强的血管生成能力, 可分化为异质胃癌细胞, 在胃癌侵袭、转移中发挥重要作用, 其不断增殖是胃癌形成的根本原因。

文献计量学: 利用数学和统计学的方法, 定量地分析文献信息结构、相互关系、热点、发展趋势等, 从而探讨科学动态特征的学科。

摘要

背景: 胃癌干细胞是近年医学领域研究的热点, 能够干预胃癌的发生、转移、复发和耐药等, 理论上, 胃癌干细胞是未来治疗胃癌最有前途的候选靶点, 因此研究胃癌干细胞的作用机制不仅能够阐明胃癌的发生发展, 而且有助于寻找新的有效分子靶点, 有着广阔的应用前景。

目的: 利用文献计量学对胃癌干细胞的研究进行可视化分析, 总结研究热点和趋势, 为相关领域科研工作者的研究提供参考。

方法: 基于Web of Science核心数据库, 通过CiteSpace对2011–2021年的年度发文量、作者、国家、期刊、被引情况和关键词等进行可视化分析。

结果与结论: 筛选后共纳入2 832篇文献, 目前全球胃癌干细胞研究的文献数量呈快速增长趋势; 中国和美国是发文量最多的国家。中国学者的总发文量虽然位居世界第一, 但中心度和篇均被引频次较低, 说明受关注程度及学术影响力不足, 在发文质量上还有待提高;

《Oncotarget》是国内外学者发文量最多的期刊, 《Oncology Letters》是中国学者发文量最多的期刊; 胃癌干细胞研究呈现出多学科交叉的发展特点; 胃癌干细胞目前的研究热点主要与上皮间质转化、对胃癌细胞生物学功能的影响以及自我更新等有关; 胃癌干细胞的可塑性、与脂肪酸氧化和血管内皮生长因子的关系, 以及非编码RNA对胃癌干细胞的调控等可能是目前及未来的研究重点。胃癌干细胞研究目前正处于快速上升阶段, 近年来胃癌干细胞的作用机制逐渐明朗, 未来胃癌干细胞干预将是胃癌患者新的靶向治疗策略。

关键词: 胃癌干细胞; 非编码RNA; 上皮间质转化; 文献计量学; 可视化分析; Citespace

Bibliometric and visualized analysis of researches on gastric cancer stem cells

Yin Shuoxin¹, Zhang Tao², Wang Shuping¹, Lu Xin¹, Huang Xuping², Yin Mengying¹, Yang Yuwei¹, Yuan Bingmao¹, Mao Zhihua¹, Chen Yuanneng²

¹Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yin Shuoxin, Master candidate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Chen Yuanneng, MD, Professor, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Abstract

BACKGROUND: Gastric cancer stem cells are a hot research topic in the medical field in recent years. Gastric cancer stem cells can interfere with the occurrence, metastasis, recurrence and drug resistance of gastric cancer. In theory, gastric cancer stem cells are the most promising candidate targets for the treatment of gastric cancer in the future. Therefore, studying the action mechanism of gastric cancer stem cells can not only elucidate the occurrence and development of gastric cancer, but also help to find new effective molecular targets, and has broad application prospects.

¹广西中医药大学, 广西壮族自治区南宁市 530001; ²广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 广西壮族自治区南宁市 530011

第一作者: 尹硕鑫, 男, 1995年生, 河南省南阳市人, 汉族, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究和诊治。

通讯作者: 陈远能, 博士, 教授, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 广西壮族自治区南宁市 530011

<https://orcid.org/0000-0001-5184-2978> (尹硕鑫)

基金资助: 国家自然科学基金地方项目 (81360531), 项目负责人: 陈远能; 广西自然科学基金面上项目 (2020GXNSFAA238030), 项目负责人: 陈远能; 广西一流学科建设重点项目 (2019XK166), 项目负责人: 陈远能; 广西中医药大学研究生教育创新计划项目 (YCSZ2022018), 项目负责人: 尹硕鑫

引用本文: 尹硕鑫, 张涛, 王舒萍, 卢鑫, 黄旭平, 尹梦影, 杨玉伟, 袁炳茂, 毛志华, 陈远能. 胃癌干细胞研究的文献计量学和可视化分析 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(6):941-947.



OBJECTIVE: To summarize the hot spots and development trends of gastric cancer stem cells and to provide a reference for scientific researchers in related fields based on bibliometric and visualized analysis.

METHODS: CiteSpace was employed to conduct the visualized analysis of annual publications, authors, countries, journals, citations and keywords of the related papers from 2011 to 2021 in the Web of Science Core Collection.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 2 832 papers were included for analysis after screening. The annual publications increased rapidly, and the United States and China were the top contributors. Although the total number of papers published by Chinese researchers ranked the first in the world, the papers had low centrality and citation frequency, which indicated low quality and weak academic influence. *Oncotarget* was the journal with the largest number of articles published, and *Oncology Letters* was the journal with the largest number of articles published by Chinese researchers. Gastric cancer stem cells presented the trend of interdisciplinary development. The current studies about gastric cancer stem cells mainly focused on epithelial-mesenchymal transition; effect on biological function of gastric cancer cells and self-renewal. The plasticity of gastric cancer stem cells, the relationship with fatty acid oxidation and vascular endothelial growth factor, and the regulation of non-coding RNA on gastric cancer stem cells may be the focus of current and future research. The research of gastric cancer stem cells is currently in a rapid rise stage. In recent years, the action mechanism of gastric cancer stem cells is gradually clear. The treatment of gastric cancer stem cells will be a new targeted therapy strategy for gastric cancer patients in the future.

Key words: gastric cancer stem cell; non-coding RNA; epithelial-mesenchymal transition; bibliometrics; visualized analysis; Citespace

Funding: Local Project of National Natural Science Foundation of China, No. 81360531 (to CYN); General Project of Guangxi Natural Science Foundation, No. 2020GXNSFAA238030 (to CYN); Guangxi Key First-Class Discipline Construction Project, No. 2019XK166 (to CYN); Graduate Education Innovation Plan Project of Guangxi University of Chinese Medicine, No. YCSZ2022018 (to YSX)

How to cite this article: YIN SX, ZHANG T, WANG SP, LU X, HUANG XP, YIN MY, YANG YW, YUAN BM, MAO ZH, CHEN YN. Bibliometric and visualized analysis of researches on gastric cancer stem cells. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2023;27(6):941-947.

0 引言 Introduction

胃癌是全球第五大常见癌症，也是第三大常见癌症死亡原因^[1]。全球每年有超过 100 万人新诊断为胃癌，其中约 40% 的新发病例和死亡病例发生在中国^[2]。胃癌是一种异质性疾病，是一个漫长且多步骤过程的终点，其原因是大量基因改变的逐步积累导致致癌和抑癌途径的失调^[3]。胃癌干细胞起源于胃腺正常干细胞的恶性转化或分化程度更高的祖细胞，具有无限自我更新增殖和多向分化潜能、高致瘤性及较强的血管生成能力，可分化为异质胃癌细胞，在胃癌的侵袭、转移中发挥重要作用，其不断增殖也是胃癌形成的根本原因^[4]。因此，对胃癌干细胞研究进行系统整理不仅有助于阐明胃癌的发生发展机制，而且有助于寻找治疗胃癌的有效分子靶点，有着广阔的应用前景。文章以 Web of Science (WoS) 核心集数据库为数据来源，运用 Citespace(V 5.8 R3) 软件从年度发文量、国家、期刊、作者、被引情况和关键词等方面对胃癌干细胞研究领域的文献进行计量分析^[5]，以了解期刊分布、核心作者、核心文献的脉络发展，并梳理胃癌干细胞研究领域的热点和前沿，以期对相关科研工作者提供参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 数据来源 在 WoS 核心数据库将检索项设置为 TS=(Mother Cell or Progenitor Cell or Stem Cell) and TS=(Gastric Cancer or Stomach Cancer or Stomach Neoplasm or Gastric Neoplasm)，语言为英语，类型为所有类型，检索日期为 2011-2021 年，最终共获得 2 832 篇文献，其中 Article 2 081 篇，Review 604 篇，分别占总发文量的 73.48% 和 21.32%，其他文献类型还包括 meeting abstract、book chapters、editorial materials 等。以此作为后续计量分析的样本。由于 WoS 核心数据库每日更新，不同日收集数据可能会导致结果出现偏差，因此文中所有数据均在 2022-01-29 同一天提取。

1.2 研究方法 通过 WoS 系统自带的统计分析功能对年度发文量、国家、期刊、作者、被引情况进行量化分析，并用 Excel 软件绘制图表。此外从 WoS 核心数据库将上述的 2 832 篇文献相关信息导出并保存为 txt 格式，通过 CiteSpace 软件对国家、机构、作者合作关系及关键词进行分析，从而阐明不同时期的研究热点以及未来的研究趋势。

1.3 研究指标 从发文量、被引频次、影响因子等指标对研究成果的数量和质量进行评价，这些指标在一定程度上能够反映出国家或作者在某领域的研究水平和学术地位。发文量是反映科研生产力的重要指标。被引频次和 H 指数用来评价科研成果的

价值、质量和被关注的程度。期刊的 JCR 分区和影响因子则是用来评价期刊的学术水平和论文质量的重要指标。

2 结果 Results

2.1 发文量的变化趋势 为了解胃癌干细胞研究领域的发展速度，对发文量随年份的变化进行可视化分析。自 2011 年以来胃癌干细胞方面的文献发表量逐年递增，2017 年全球发文量达到最高 (372 篇)，当年发文量占 2011-2021 年总发文量的 13.13%，表明胃癌干细胞研究已经成为当下全球关注的焦点。全球发文量的飞速增长很大程度上得益于胃癌干细胞研究领域的快速发展。2011-2014 年间，国内学者的发文量仅有 222 篇，占全球总发文量的 7.83%。然而随着 2015 年前后国内进入研究的快速增长期，截至 2021 年国内发文量已经达到了 1 289 篇，占全球总发文量的 45.51%，位居世界第一，说明国内学者对胃癌干细胞研究的重视程度在不断增加。利用 Excel 绘制 2011-2021 年国内外在胃癌干细胞领域发文量的变化趋势图。通过图 1 可以看出，自 2019 年开始，全球及中国胃癌干细胞相关研究成果出现了缓慢下降的趋势，但 2021 年稍有回升。这种现象可能与新冠疫情有关，相信在不久的将来人类终将战胜疫情，恢复科研生产力。此外通过趋势线预计 2022 年全球和中国发文量将会较去年有大幅提升。

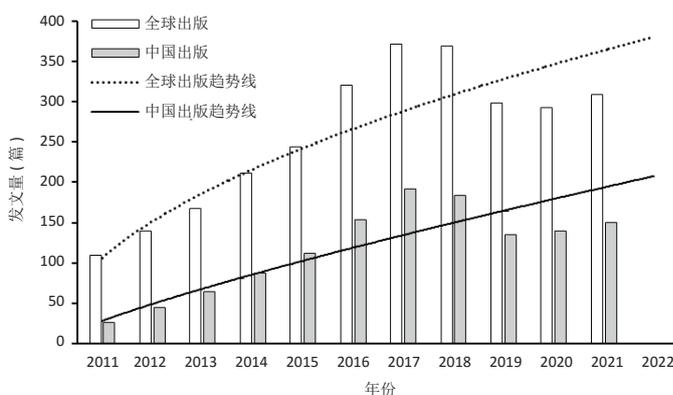


图 1 | 全球和中国胃癌干细胞研究的发文量及增长趋势

2.2 发文国家及机构合作 2011-2021 年间发表胃癌干细胞研究成果的国家有 75 个，中国和美国分别以 1 289 篇和 526 篇位列发文量的前 2 位，分别占总发文量的 45.51% 和 18.57%，遥遥领先于第 3 名的日本 (419 篇，14.79%)。同时，中国和美国位列 H 指数的前 2 名。中国的总被引频次位列第一，但篇均被引频次 (22.79) 位于发文量前 10 国家的末位，见表 1。

表 1 | 胃癌干细胞研究发文量前 10 国家的各项指标

排名	国家	发文量	总被引次数	篇均被引次数	H 指数
1	中国	1 289	29 381	22.79	75
2	美国	526	22 312	42.42	73
3	日本	419	12 667	30.23	58
4	韩国	154	2 556	16.60	26
5	德国	137	5 150	37.59	39
6	伊朗	105	2 007	19.11	21
7	意大利	77	2 293	29.78	26
8	英格兰	71	3 430	48.31	28
9	法国	66	2 134	32.33	27
10	新加坡	63	2 873	45.60	29

运用 Citespace 软件对发文国家进行共现网络分析, 见图 2。图内国家以不同的节点表示, 直径与该国发文量成正比; 连线表示不同国家间存在合作关系; 最外圈的紫色环表示该节点为中心性节点, 即该国与其他国家的合作中占据重要地位, 如美国和法国。美国居于胃癌干细胞研究的核心地位, 与大部分国家有着学术研究工作。中国主要与美国、西班牙和加拿大的国际合作较为密切。将图 2 中的信息导出, 形成国家发文中心度排名表, 见表 2。中介中心度是指网络中经过某点并连接这两点的最短路径占这两点之间的最短路径线总数之比, 是用来刻画节点重要性的指标, 数值越大, 则说明该节点在网络中处于关键位置, 影响力越大^[6-7]。在文中, 中介中心度则是用来反映某个国家在合作网络中的重要性。中心度排名前 5 的国家中, 美国是最早开始探索并形成一定研究规模的国家; 中国的发文量虽然居第 1 位, 但中心度却远远低于其他国家。综合中国的篇均被引频次和中介中心度可以看出, 虽然近年来中国在胃癌干细胞领域的研究成果数量位居第一, 但整体而言, 成果的可靠性、扎实度和创新性与其他国家相比稍显薄弱, 未来相关研究应该从数量向质量转变, 进一步提高中国在世界上的学术地位。

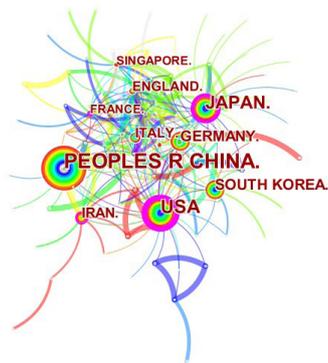


图 2 | 胃癌干细胞研究国家共现图谱

表 2 | 胃癌干细胞研究领域国家发文中心度排名 (前 5)

国家	中心度	发文量
美国	0.40	526
日本	0.35	419
伊朗	0.12	105
法国	0.12	66
西班牙	0.10	41

WOS 核心数据库中发文量前 3 的机构分别是上海交通大学 (96 篇)、南京医科大学 (74 篇)、美国国家癌症研究中心 (72 篇); 中心度排名前 3 的机构分别是麻省理工学院 (0.29)、新加坡国立大学 (0.26)、哥伦比亚大学 (0.25), 见图 3, 表 3。以上这些机构在胃癌干细胞研究领域占据核心地位, 与大部分机构间均有学术研究工作。

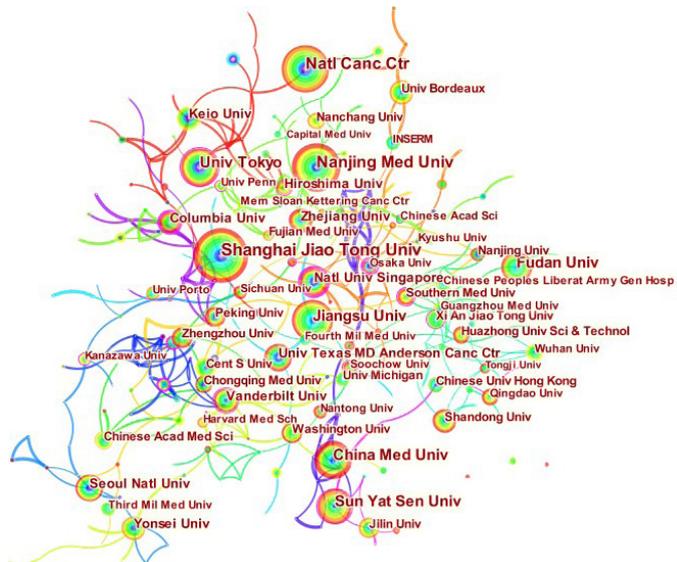


图 3 | 胃癌干细胞研究机构的合作图谱

表 3 | 胃癌干细胞研究发文量和中心度 TOP5 机构

排名	机构	发文量	排名	机构	中心度
1	上海交通大学	96	1	麻省理工学院	0.29
2	南京医科大学	74	2	新加坡国立大学	0.26
3	美国国家癌症研究中心	72	3	哥伦比亚大学	0.25
4	江苏大学	63	4	大阪大学	0.25
5	东京大学	60	5	墨尔本大学	0.2

2.3 发文作者及合作关系 全球在胃癌干细胞研究领域发表文章的学者有 12 958 名, 其中有 31 名学者的发文量在 20 篇以上。发文量前 10 的学者中有 5 名来自日本, 3 名来自中国, 2 名来自美国, 见表 4。美国哥伦比亚大学的 Wang TC 以 37 篇的发文量位居第一。来自中国江苏大学的许文荣 (Xu WR) 和来自日本东京大学的 Hayakawa Y 分别以 35 篇和 31 篇的发文量位列 2, 3 位。在被引频次上, 美国的 Wang TC (2 274)、日本的 Hayakawa Y (1 233) 与中国的 Qian H (1 176) 位列总被引频次的前 3 位, 展现出这几位学者在胃癌干细胞研究领域的绝对优势和影响力。从国内学者来看, 江苏大学的许文荣 (Xu WR)、钱晖 (Qian H) 和张斌 (Zhang B) 分别以 35, 28 和 25 篇的发文量列于国内该方向发文量的前 3, 分别排在世界发文量的第 2, 5 和 6 位, 其中许文荣的总被引频次是 1 051, 篇均被引频次为 30.03。他们与中国人民解放军总医院的卫勃 (Wei B) 和中国医科大学的王巍 (Wang W) 等都是国内胃癌干细胞研究的重要力量, 在国内外均具有一定的学术影响力。

表 4 | 胃癌干细胞研究发文量前 10 位作者

作者 (国家)	发文量	总被引次数	篇均被引次数	H 指数
Wang TC (美国)	37	2 274	61.46	20
Xu WR (中国)	35	1 051	30.03	17
Hayakawa Y (日本)	31	1 233	39.77	16
Yasui W (日本)	28	686	24.5	13
Qian H (中国)	28	1 176	42.00	18
Zhang B (中国)	25	924	36.96	15
Mills JC (美国)	22	616	28.00	12
Oue N (日本)	22	538	24.45	12
Sentani K (日本)	21	537	25.57	11
Koike K (日本)	18	640	35.56	11

图4展示了高发文量作者的合作关系，该合作网络主要由国内和国外2个大型网络构成。国内合作网络主要由许文荣、钱晖和张斌等核心作者组成；国外合作网络主要包括Wang TC、Hayakawa Y和Mills JC等组成。这2个中心网络内的作者间协作较为紧密，也代表了国内外在胃癌干细胞研究领域最为活跃的科研团队。但目前仍有不少研究团队位于这2个核心网络的周边，与其他团队间合作较少，如中国的学者魏宏(Wei H)等。如果能够加强作者之间，尤其是来自不同国家或机构的作者之间的合作研究，可以极大地促进研究领域学术思想的交流和创新。

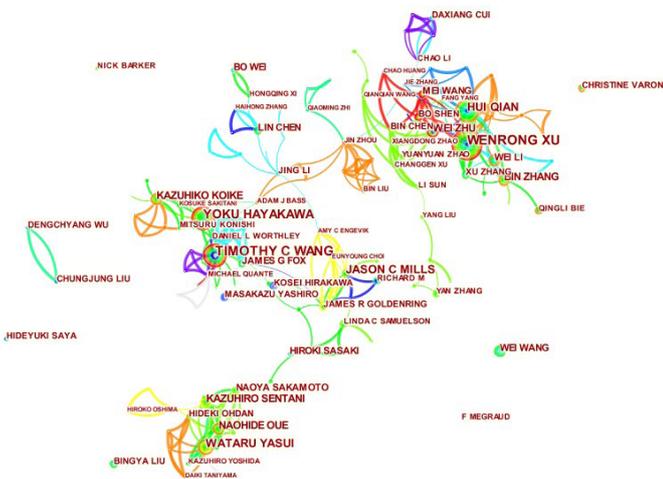


图4 | 胃癌干细胞研究高发文量作者间合作网络

2.4 发文期刊 作为研究成果交流的媒介，期刊在促进国际合作及科研水平进步中发挥着至关重要的作用。2011-2021年间，全球出版胃癌干细胞研究的期刊有731家，其中发文量前10期刊的出版量均在30篇以上，占总发文量的19.31%，见表5。

《Oncotarget》以88篇的发文量成为发表胃癌干细胞研究成果最多的期刊，占总发文量的3.10%，其次为《Oncology Letters》和《Plos One》，分别发表了72篇和67篇，占总发文量的2.54%和2.36%。此外《Oncotarget》和《Plos One》分别位居篇均被引频次和H指数的首位。在这10种期刊中，其中6种期刊为Q1分区，2种为Q2分区，Q3、Q4分区各1种，影响因子分布在2.96-22.68之间，其中《Gastroenterology》的影响因子最高。

表5 | 胃癌干细胞研究发文量前10期刊

排名	期刊	发文量	篇均被引次数	H 指数	影响因子	JCR 分区
1	Oncotarget	88	30.31	30	5.16	Q1
2	Oncology Letters	72	10.54	17	2.967	Q4
3	Plos One	67	32.27	28	3.24	Q2
4	Gastroenterology	63	40.03	24	22.682	Q1
5	International Journal Of Molecular Sciences	51	16.08	17	5.92	Q1
6	Oncology Reports	46	17.96	18	3.9	Q3
7	Cancer Science	43	24.21	17	6.71	Q1
8	Cancer Research	42	22.36	15	12.7	Q1
9	Oncogene	38	47.58	24	9.86	Q1
10	International Journal Of Oncology	37	29.65	20	5.65	Q2

表6列举了中国学者发文量前10的期刊，《Oncology Letters》以59篇的发文量位居第一，属于Q4区，影响因子为2.96；《Oncotarget》和《Oncology Reports》的发文量分别为56篇和34篇，位列发文量的第二和第三。此外，中国学者发文量前10的期刊中，有4种期刊为Q3、Q4分区，其余期刊集中在Q1区

和Q2区，影响因子分布在3.65-5.74之间，这些期刊也是中国学者发表胃癌干细胞研究成果时关注最多的国际期刊。值得注意的是，虽然《Oncotarget》曾经作为国内外学者发表胃癌干细胞研究成果最多的期刊，但其在2020年已不再被SCI收录，希望相关研究领域的科研工作者选择其他更具价值的期刊交流学术成果。

表6 | 中国学者胃癌干细胞研究发文量前10期刊

排名	期刊	发文量	影响因子	JCR 分区
1	Oncology Letters	59	2.967	Q4
2	Oncotarget	56	5.16	Q1
3	Oncology Reports	34	3.906	Q3
4	Molecular Medicine Reports	31	2.952	Q3
5	Oncotargets And Therapy	26	4.147	Q2
6	International Journal Of Clinical And Experimental Pathology	24	0.252	Q4
7	Cellular Physiology And Biochemistry	23	5.5	Q1
8	Tumor Biology	23	3.65	Q2
9	Plos One	22	3.24	Q2
10	World Journal Of Gastroenterology	21	5.742	Q2

2.5 研究方向 WoS平台将此次研究的2832篇文献归类为89个研究方向。2011-2021年间发文量前5的研究方向的变化趋势如图5所示。肿瘤学方向(1139篇, 40.21%)位列发文量的第1名；细胞生物学(541篇)、生物化学和分子生物学(371篇)依次位居发文量的第2名和第3名；随后是胃肠病学和医学研究实验。由此可见，胃癌干细胞研究领域呈现出多学科交叉的发展特点。从各研究方向近10年来发文量的变化趋势来看，肿瘤学方向的发文量经历了2013-2017年的快速增加和2018-2021年的缓慢下降2个阶段；而其他方向的发文量则显示出波动中缓慢增加的变化趋势。

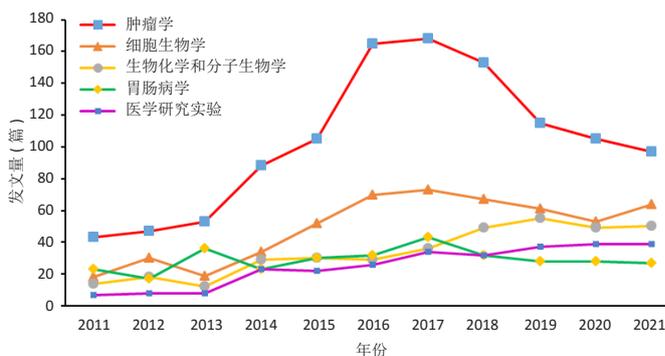


图5 | 胃癌干细胞研究主要研究方向发文量随时间变化曲线

2.6 关键词分析 利用Citespace进行关键词分析，把Node types设定为Keyword，时间区间为2011-2021年，时间切片为1年，分析出现频率前20的关键词，见表7。高频关键词提示胃癌干细胞的研究与上皮间质转化、对胃癌细胞生物学功能的影响以及自我更新等密切相关。上皮间质转化是指细胞失去上皮特性，其标志是细胞间黏附丧失、肌动蛋白细胞骨架重构、获得运动性的增强、抵抗凋亡和衰老等^[8]。上皮间质转化与癌症的多种恶性行为有关，如增殖、侵袭和转移等^[9]。研究表明，胃癌干细胞起源于胃上皮细胞，并且在胃癌干细胞中检测出上皮间质转化标志物和转录因子，由此可以说明胃癌干细胞具有上皮间质转化的特征^[10]。多项研究表明，靶向肿瘤的间充质干细胞不仅为肿瘤细胞提供微环境，还能促进肿瘤生长和转移，白细胞介素15作为主要由胃间充质干细胞分泌的多效性细胞因子，通过上调Treg和增强CD4⁺T细胞中PD-1的表达促进肿瘤细

胞上皮间质转化^[11]。近年来,肿瘤干细胞因其自我更新、致瘤性和多重分化潜能被认为与肿瘤的起源、复发和转移有关^[12]。一些促进胃癌干细胞自我更新的关键分子如 TAK1、YAP 等均可调控胃癌干细胞的自我更新,从而干预胃癌的发生和发展^[13-14]。

表 7 | 胃癌干细胞研究前 20 高频关键词

关键词	频率	关键词	频率
carcinoma	982	in vitro	167
stem cell	854	differentiation	155
expression	773	activation	153
gastric cancer	719	cd44	151
identification	296	marker	151
metastasis	263	self renewal	148
epithelial mesenchymal transition	242	gene expression	144
proliferation	237	invasion	142
growth	204	gene	140
progression	187	down regulation	127

关键词的聚类分析是将彼此联系紧密的关键词进行聚类,能够反映某领域当前的研究热点。文章通过 CiteSpace 对关键词进行 K 均值聚类分析,共得出 15 个聚类,见表 8。胃癌干细胞领域的关键词共现网络见图 6。目前主要的研究方向可以归为如下几类: #1(胃癌)、#2(胃肠道间质瘤)、#3(胃组织)、#4(弥漫性胃起始细胞)、#8(胃癌细胞)归为胃癌干细胞研究的主要组织和细胞; #0(脂肪酸氧化)、#5(细胞可塑性)、#6(基因变异)、#9(协同效应)、#12(上皮间充质转化)归为胃癌干细胞的作用机制; #10(TET 蛋白)、#11(靶向转录因子 sp1)、#14(血管内皮生长因子)、#15(外泌体非编码 RNA)归为干预胃癌干细胞的关键分子。这 15 种聚类基本可以概括胃癌干细胞研究的发展进程,同时也可看出当前的研究热点。肿瘤细胞在复杂的肿瘤微环境中进行代谢重编程以支持其生长和进展,脂肪酸通过脂肪酸氧化成为重要的能量来源,已被证明是癌细胞生长和生存所需^[15]。脂肪酸氧化可以通过抑制肿瘤干细胞功能从而缓解肿瘤生长,研究也表明抑制脂肪酸氧化后胃癌细胞的增殖和迁移能力明显下降^[16-17]。此外,肿瘤干细胞具有很高的可塑性,这可以改变它们的表型和功能,这些变化通常是由放化疗以及衰老的肿瘤细胞引起,从而改变肿瘤微环境,在该环境中肿瘤细胞经历生长停滞和免疫细胞吸引阶段,最终达到抑制肿瘤生长的目的,除了这些积极的作用外,治疗后衰老的肿瘤细胞也会表现出消极作用,其通过增加肿瘤干细胞的可塑性、激活非肿瘤干细胞中的干细胞通路、促进衰老逃逸及随后的干细胞通路激活等方式直接激活肿瘤干细胞,最终导致肿瘤复发和转移^[18]。新生血管供应或血管生成在维持机体平衡的发展中起着至关重要的作用,血管将营养物质输送到组织和器官,并清除分解代谢产物。然而,不受控制的血管生长可以促进许多疾病的发生和发展,包括肿瘤,血液供应能够促进癌症的进展、复发和转移^[19]。在肿瘤生长过程中,血管生成是保证氧气和营养物质运输到肿瘤的必要条件,血管内皮生长因子是血管生成的主要诱导因子,其通过直接相互作用和调节内皮细胞蛋白表达或血管通透性,间接调节先天和适应性免疫反应,是抗肿瘤免疫反应的关键调节因子^[20]。血管是维持干细胞表型的关键,如正常干细胞的自我更新、未分化状态和休眠等^[21]。肿瘤干细胞的自我更新和肿瘤的启动伴随着血管生成的促进,分泌促血管生成因子,如血管内皮生长因子,然而,血管生成并不是肿瘤营养和氧气的唯一来源,这一过程被称为血管生成拟态,存在于不同类型的癌症中,并负责为肿瘤组织提供充足的血液供应^[22]。此外,肿瘤干细胞还能够通过表达血管内皮生长因子来修饰肿瘤微环境,

从而促进肿瘤新生血管的形成,最终促进肿瘤的生长^[23]。最新证据表明,不同类型的非编码 RNA,如 miRNA 和 lncRNA,能够调节肿瘤干细胞中激活的转录因子和下游信号通路,在肿瘤干细胞的生长和复制中发挥作用^[24]。miRNA 是一种 21-25 个核苷酸长的非编码 RNA,可促进 mRNA 裂解,并通过与 mRNA 的 3'UTRs 结合抑制 mRNA 的翻译^[25]。特异性 miRNA 的异常表达与白血病、乳腺癌、胃癌、结肠癌、肝癌、肺癌等多种癌症的发生发展密切相关,有证据表明,miRNA 通过促进或抑制调节肿瘤干细胞的癌变、分化和上皮间质转化的通路来维持肿瘤干细胞的干性^[24]。最近描述了 miR-501-5p 在胃癌细胞株和胃癌患者标本中上调,作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活剂,增强了肿瘤干细胞表型^[26]。此外,由于 lncRNA 在细胞进程中的关键作用,其已成为癌症研究的热点。最近有研究发现 lncRNA 作为未分化肿瘤干细胞的生物标志物,这些 lncRNA 可能很容易被用来检测残留的肿瘤干细胞,从而检测肿瘤复发的风险^[27]。最近的一些报道已经预示了 lncRNA 在肿瘤干细胞生物学中的重要性。例如 lncRNA FEZF1-AS1 在胃癌组织和细胞系中表达上调,FEZF1-AS1 沉默抑制了胃癌干细胞的增殖、活力、侵袭和迁移^[28]; lncRNA H19 在胃癌组织和胃癌干细胞中高表达,其可能通过作用于干细胞相关蛋白 Sox2 促进胃癌干细胞的增殖和转移^[29]。目前越来越多的证据表明非编码 RNA 在癌症进展和肿瘤干细胞生物学过程中发挥重要作用,在肿瘤的生长和转移过程中同时作为肿瘤的抑制因子或启动子,它们在组织中的选择性表达使得靶向 miRNA 和 lncRNA 成为潜在治疗策略。

表 8 | 胃癌干细胞研究关键词聚类

聚类号	数量	年份	聚类名称
#0	46	2013	fatty acid oxidation
#1	45	2014	gastric tumor
#2	42	2014	gastrointestinal stromal tumor
#3	37	2014	gastric tissue
#4	34	2014	diffuse-type gastric carcinoma-initiating cell
#5	33	2015	cellular plasticity
#6	31	2014	genetic variation
#7	29	2015	vivo gastric cancer cell
#8	29	2016	synergic effect
#9	26	2013	ten-eleven translocation
#10	26	2015	targeting transcription factor sp1
#11	25	2015	epithelial-mesenchymal transition stemness
#12	24	2013	spheroid body-forming cell
#13	22	2014	vascular endothelial growth factor
#14	19	2015	exosomal non-coding rna

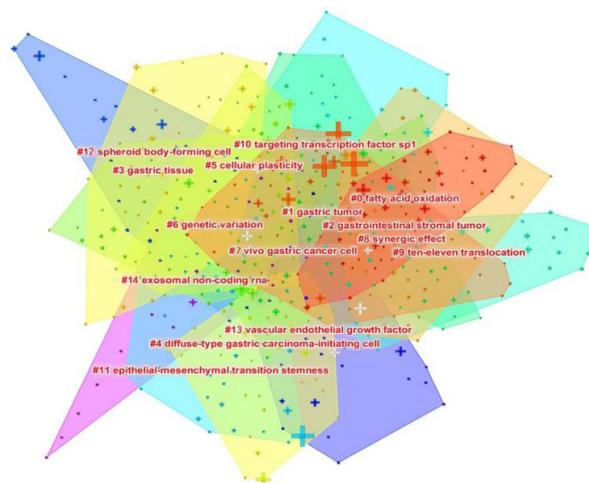


图 6 | 胃癌干细胞研究关键词聚类图

3 讨论 Discussion

肿瘤干细胞可以分化成各种类型的细胞,其生物学特征包括自我更新、DNA修复和多向分化潜能等,会带来许多不利的结果,如治疗耐药、肿瘤的复发和转移^[30]。胃癌干细胞是胃癌发病的主要驱动因素,最新研究证据表明,胃癌的转移、耐药和复发与胃癌干细胞有关,这可能与胃癌干细胞和免疫细胞之间的双向作用、诱导白细胞重编程、产生促肿瘤免疫细胞协调从而促进胃癌转移、化疗耐药、致癌性,甚至增加具有干细胞特性的癌细胞数量^[31]。由于它们的重要性,胃癌干细胞已被确定与肿瘤的标记物、诊断、治疗和预后相关。此外,肿瘤干细胞在肿瘤的转移和放化疗中同样起决定性作用,目前肿瘤干细胞被认为是肿瘤增殖引发剂之一,现阶段普遍认同通过此靶点治疗效果优于传统治疗方案^[32]。接下来将讨论胃癌干细胞与复发、耐药以及临床意义的关系。

3.1 胃癌干细胞与胃癌的转移和复发 胃癌干细胞被认为是引起胃癌耐药、转移以及复发的根本原因,胃癌在经过常规手术治疗或者辅助化疗治疗后,胃癌干细胞的数量并没有减少,并出现富集的现象,从而导致胃癌的转移和复发^[33]。这可能是由于在接受化疗后,癌症干细胞能够将非癌症干细胞转化为癌症干细胞样细胞,这种细胞在治疗后持续存在,并可能成为治疗后复发的一种机制^[34]。在胃癌干细胞中,由于表观遗传变化和基因突变,许多正常的干细胞特性,包括自我更新、分化和增殖潜能都是失调的,这在胃癌的转移和复发中起着关键作用^[35]。一项研究发现胃癌间充质干细胞能够通过 G6PD-NF-κB 信号通路促进肝细胞生长因子的产生,进而上调己糖激酶 2,干预胃癌细胞糖酵解,从而促进胃癌细胞的增殖和转移^[36]。另一项研究也表明,胃癌间充质干细胞通过大量分泌白细胞介素 6 和白细胞介素 8,参与了胃癌内 M2 巨噬细胞的极化,这些巨噬细胞随后可通过促进胃癌细胞上皮-间质转化进而导致胃癌转移^[37]。

3.2 胃癌干细胞与胃癌的耐药 长期的药物治疗往往会导致癌症的耐药性,这是临床医生面临的一个严峻挑战。耐药的发生是多因素的,因此,了解相关的机制将有助于深入了解并解决问题。一项研究表明,胃癌干细胞具备较强的迁移性,是胃癌侵袭性生长、浸润和转移的基础,并且细胞对化疗药物的耐药性、致癌性均相对较强,这可能与胃癌干细胞能够参与并促进肿瘤血管的形成有关^[38]。一项体外实验发现胃癌干细胞对化疗和放疗更具耐药性,这可能是由于抗凋亡蛋白的高表达、DNA 修复效率的提高以及细胞周期动力学的改变有关。YAP 是一种转录激活因子,能够促进细胞增殖、维持干细胞和组织稳态,酪氨酸激酶产生的肝细胞受体 A2 与 YAP 蛋白相互作用并磷酸化,导致胃癌细胞中 YAP 蛋白的核易位和激活,并且增加 YAP 的稳定性,从而诱导化疗耐药^[39]。氧化磷酸化和活性氧水平是内在联系的,活性氧是重要的信号分子,化疗过程中产生过量活性氧会导致细胞死亡,肿瘤干细胞表现出氧化磷酸化增加,并维持低水平的活性氧,通过增加脂肪酸氧化介导的 NADPH 生成,从而导致耐药,因此,线粒体活性氧稳态靶向治疗可能是控制常规化疗耐药的有效策略^[40]。

3.3 胃癌干细胞标志物的临床意义 肿瘤干细胞标志物在肿瘤组织中的表达正逐渐成为胃癌治疗中临床预后相关的生物标记物。大多数研究表明肿瘤的大小、侵袭、转移扩散与肿瘤干细胞标志物的表达之间存在相关性。双肾上腺素样激酶 1(Doublecortin-like kinase 1, DCLK1) 是一种公认的肿瘤干细胞标志物,也是一种有前景的恶性肿瘤诊断和预后标记物,并被认为是胃癌的驱动基因。DCLK1 过表达与淋巴结转移、晚期疾病和总体预后不良相关。在癌细胞中, DCLK1 的表达被证明可以促进上皮间质

转化,以激酶依赖的方式影响小细胞外囊泡的生物发生、驱动细胞-细胞黏附、细胞迁移和侵袭^[41]。CD44 是一种非激酶细胞表面跨膜蛋白,被广泛认为是几种癌症中的肿瘤干细胞标记物,CD44 通常经历选择性剪接,生成 CD44s 和 CD44v 两种亚型,这些异构体与配体的相互作用,特别是透明质酸、骨桥蛋白和基质金属蛋白酶,从而驱动许多癌症相关信号^[42]。研究也表明 CD44 在胃癌中与致瘤性、球体形成和化疗耐药性有关^[43]。CD133 同样是一种跨膜蛋白,研究表明,CD133 作为一个新的干细胞生物标志物,与胃癌的进展和转移、化疗耐药、肿瘤复发和预后不良有关^[44]。表面标记物如 CD90 和 CXCR4 已被用于鉴定胃癌干细胞,与 CD44 的高表达类似,CD90 在胃癌细胞中表达增加,具有致瘤能力。此外,在诱导的胃癌细胞球状群中, CXCR4 的升高与自我更新和分化能力呈正相关^[45]。类似的标记物还有很多,近年来的研究发现肿瘤干细胞标记物的鉴定和分离对胃癌的起源、进展和治疗策略都有重要意义,相关研究的进展可能会为胃癌提供新的治疗靶点。

综上所述,针对胃癌干细胞的治疗方案可能是一种新的、有效的治疗策略,值得研究者关注。未来还需进一步探索胃癌干细胞的作用机制,为其临床应用提供更多的理论和实践支持。此外,该研究未分析国内数据库中相关文献,后续可进一步结合国内数据库探究国内胃癌干细胞研究领域发展现状及趋势。文章应用 CiteSpace 软件对 Web of Science 数据库来源的胃癌干细胞数据进行文献计量学及可视化分析,能够相对直观、具体地向读者展示该领域研究发展的热点和趋势,能够为相关科研工作者在研究的选题和发展方向上提供参考和借鉴,结果具有一定意义。

作者贡献: 尹硕鑫负责构思设计,王舒萍、卢鑫、黄旭平负责文章写作校对,尹梦影、杨玉伟、袁炳茂、毛志华参与文献收集、分析总结,陈远能、张涛负责项目指导。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- [2] JIN G, LV J, YANG M, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1378-1386.
- [3] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4012.
- [4] 陈彦臻,刘沈林,邹玺.胃癌干细胞与上皮间质转化研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(10):750-754.
- [5] 陈悦,陈超美,刘则渊,等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J].科学学研究,2015,33(2):242-253.

- [6] 尹硕鑫, 张涛, 卢鑫, 等. 粪菌移植研究的文献计量学和可视化分析 [J/OL]. 微生物学通报, <https://doi.org/10.13344/j.microbiol.china.211109>.
- [7] 肖鹏飞. 全球黄曲霉毒素研究的文献计量学分析 [J/OL]. 食品科学, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20210911.0958.010.html>.
- [8] ZHANG N, NG AS, CAI S, et al. Novel therapeutic strategies: targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):e358-e368.
- [9] PAN G, LIU Y, SHANG L, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance. *Cancer Commun (Lond).* 2021;41(3):199-217.
- [10] ZHANG S, SHANG Y, CHEN T, et al. Human circulating and tissue gastric cancer stem cells display distinct epithelial-mesenchymal features and behaviors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(9):1687-1699.
- [11] SUN L, WANG Q, CHEN B, et al. Human Gastric Cancer Mesenchymal Stem Cell-Derived IL15 Contributes to Tumor Cell Epithelial-Mesenchymal Transition via Upregulation Tregs Ratio and PD-1 Expression in CD4+T Cell. *Stem Cells Dev.* 2018;27(17):1203-1214.
- [12] SUN LF, YANG K, WANG YG, et al. The Role of HER2 in Self-Renewal, Invasion, and Tumorigenicity of Gastric Cancer Stem Cells. *Front Oncol.* 2020;10:1608.
- [13] BIE Q, LI X, LIU S, et al. YAP promotes self-renewal of gastric cancer cells by inhibiting expression of L-PTGDS and PTGDR2. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(12):2055-2065.
- [14] WANG G, SUN Q, ZHU H, et al. The stabilization of yes-associated protein by TGFβ-activated kinase 1 regulates the self-renewal and oncogenesis of gastric cancer stem cells. *J Cell Mol Med.* 2021;25(14):6584-6601.
- [15] WU L, ZHANG X, ZHENG L, et al. RIPK3 Orchestrates Fatty Acid Metabolism in Tumor-Associated Macrophages and Hepatocarcinogenesis. *Cancer Immunol Res.* 2020;8(5):710-721.
- [16] HE W, LIANG B, WANG C, et al. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer. *Oncogene.* 2019;38(23):4637-4654.
- [17] WANG L, LI C, SONG Y, et al. Inhibition of carnitine palmitoyl transferase 1A-induced fatty acid oxidation suppresses cell progression in gastric cancer. *Arch Biochem Biophys.* 2020;696:108664.
- [18] WALCHER L, KISTENMACHER AK, SUO H, et al. Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. *Front Immunol.* 2020;11:1280.
- [19] APTE RS, CHEN DS, FERRARA N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019;176(6):1248-1264.
- [20] GEINDREAU M, GHIRINGHELLI F, BRUCHARD M. Vascular Endothelial Growth Factor, a Key Modulator of the Anti-Tumor Immune Response. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4871.
- [21] COMAZZETTO S, SHEN B, MORRISON SJ. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Dev Cell.* 2021;56(13):1848-1860.
- [22] LIZÁRRAGA-VERDUGO E, AVENDAÑO-FÉLIX M, BERMÚDEZ M, et al. Cancer Stem Cells and Its Role in Angiogenesis and Vasculogenic Mimicry in Gastrointestinal Cancers. *Front Oncol.* 2020;10:413.
- [23] GARZA TREVIÑO EN, GONZÁLEZ PD, VALENCIA SALGADO CI, et al. Effects of pericytes and colon cancer stem cells in the tumor microenvironment. *Cancer Cell Int.* 2019;19:173.
- [24] YAN H, BU P. Non-coding RNAs in cancer stem cells. *Cancer Lett.* 2018;421:121-126.
- [25] STAVAST CJ, ERKELAND SJ. The Non-Canonical Aspects of MicroRNAs: Many Roads to Gene Regulation. *Cells.* 2019;8(11):1465.
- [26] FAN D, REN B, YANG X, et al. Upregulation of miR-501-5p activates the wnt/β-catenin signaling pathway and enhances stem cell-like phenotype in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):177.
- [27] RASMUSSEN TP. Parallels between artificial reprogramming and the biogenesis of cancer stem cells: Involvement of lncRNAs. *Semin Cancer Biol.* 2019;57:36-44.
- [28] HUI Y, YANG Y, LI D, et al. LncRNA FEZF1-AS1 Modulates Cancer Stem Cell Properties of Human Gastric Cancer Through miR-363-3p/HMGA2. *Cell Transplant.* 2020;29:963689720925059.
- [29] 夏荣钧, 欧英富, 邢维山, 等. 长链非编码 RNA H19 促进胃癌干细胞的增殖和转移 [J]. 中国组织工程研究, 2019,23(13):2022-2027.
- [30] LIM JR, MOUAWAD J, GORTON OK, et al. Cancer stem cell characteristics and their potential as therapeutic targets. *Med Oncol.* 2021;38(7):76.
- [31] BECERRIL-RICO J, ALVARADO-ORTIZ E, TOLEDO-GUZMÁN ME, et al. The cross talk between gastric cancer stem cells and the immune microenvironment: a tumor-promoting factor. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):498.
- [32] 代俊泽, 金海峰. 胃癌干细胞标志物的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2020,40(24):5364-5371.
- [33] 李向辉, 王贵吉. 胃癌干细胞 CSC-G 在胃癌侵袭和转移中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2016,20(11):1597-1602.
- [34] SONBOL MB, AHN DH, BEKALI-SAAB T. Therapeutic Targeting Strategies of Cancer Stem Cells in Gastrointestinal Malignancies. *Biomedicines.* 2019;7(1):17.
- [35] RUGGIERI V, RUSSI S, ZOPPOLI P, et al. The Role of MicroRNAs in the Regulation of Gastric Cancer Stem Cells: A Meta-Analysis of the Current Status. *J Clin Med.* 2019;8(5):639.
- [36] CHEN B, CAI T, HUANG C, et al. G6PD-NF-κB-HGF Signal in Gastric Cancer-Associated Mesenchymal Stem Cells Promotes the Proliferation and Metastasis of Gastric Cancer Cells by Upregulating the Expression of HK2. *Front Oncol.* 2021;11:648706.
- [37] LI W, ZHANG X, WU F, et al. Gastric cancer-derived mesenchymal stromal cells trigger M2 macrophage polarization that promotes metastasis and EMT in gastric cancer. *Cell Death Dis.* 2019;10(12):918.
- [38] 张丽贤, 张宁, 袁双珍, 等. 胃癌干细胞在肿瘤侵袭转移及对血管形成的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2016,20(32): 4738-4744.
- [39] HUANG C, YUAN W, LAI C, et al. EphA2-to-YAP pathway drives gastric cancer growth and therapy resistance. *Int J Cancer.* 2020;146(7):1937-1949.
- [40] CHOI HJ, JHE YL, KIM J, et al. FoxM1-dependent and fatty acid oxidation-mediated ROS modulation is a cell-intrinsic drug resistance mechanism in cancer stem-like cells. *Redox Biol.* 2020;36:101589.
- [41] CARLI ALE, AFSHAR-STERLE S, RAI A, et al. Cancer stem cell marker DCLK1 reprograms small extracellular vesicles toward migratory phenotype in gastric cancer cells. *Proteomics.* 2021;21(13-14):e2000098.
- [42] HASSN MESRATI M, SYAFRUDDIN SE, MOHTAR MA, et al. CD44: A Multifunctional Mediator of Cancer Progression. *Biomolecules.* 2021;11(12):1850.
- [43] BEKALI-SAAB T, EL-RAYES B. Identifying and targeting cancer stem cells in the treatment of gastric cancer. *Cancer.* 2017;123(8):1303-1312.
- [44] SOLEIMANI A, DADJOO P, AVAN A, et al. Emerging roles of CD133 in the treatment of gastric cancer, a novel stem cell biomarker and beyond. *Life Sci.* 2022;293:120050.
- [45] HWANG GR, YUEN JG, JU J. Roles of microRNAs in Gastrointestinal Cancer Stem Cell Resistance and Therapeutic Development. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1624.

(责任编辑: MZH, ZN, ZH)